



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Causas de modificación de esquema
antibiótico inicial en la unidad de
cuidados intensivos neonatales del
Hospital Infantil de México Federico
Gómez

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

NEONATOLOGÍA

P R E S E N T A:

Dra. Paola Jiménez Martínez

TUTOR:
Dr. Raúl Villegas Silva



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS.

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Raúl Villegas Silva', is centered on the page. The signature is written in a cursive style with a large, sweeping flourish at the end.

DR. RA ÚL VILLEGAS SILVA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGÍA
DIRECTOR Y ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS

DEDICATORIAS

A las segundas oportunidades, por permitirme volver al lugar que me vio iniciar esta aventura, porque, aunque no era el plan, la vida supo devolverme a donde un día fui feliz.

A mi familia, Berta, Israel y Diego, por ser mi motor, por acompañarme en la distancia y ser ese respiro de vida. Gracias, por tanto, los amo.

A mis amigos de toda la vida, por reiniciarme cada vez que lo necesité.

A mi asesor de tesis, Doctor Villegas, por la paciencia, respaldo y colaboración en la realización de este trabajo. Por ser más que un maestro, un guía de vida. Por hacernos parte del equipo desde el primer día, por enseñarnos a pensar y buscar siempre el bienestar de los niños y sobretodo nunca rendirnos, porque mientras haya una pequeña esperanza, hay que ir con todo. Ojalá en unos años, sea un poquito como usted. ¡Gracias jefe!

A los más importantes, los niños más chiquitos, por ser los pacientes más traicioneros, pero también los más bellos, por ser los más frágiles y rudos a la vez, por enseñarme a no rendirme y requerir siempre la mejor versión de mí.

Porque verlos crecer es el mejor regalo que una pediatra y ahora neonatóloga oaxaqueña puede tener.

Paola Jiménez Martínez.

ÍNDICE

ANTECEDENTES	6
DEFINICIONES	10
SEPSIS NEONATAL	10
SEPSIS DE INICIO TEMPRANO	10
SEPSIS DE INICIO TARDÍO	10
FACTORES DE RIESGO	11
FACTORES NEONATALES.....	11
FACTORES MATERNOS.....	11
ETIOLOGÍA	12
SEPSIS DE INICIO TEMPRANO	12
SEPSIS DE INICIO TARDÍO	12
DIAGNÓSTICO	14
PARÁMETROS FISIOLÓGICOS.....	14
HEMOCULTIVO	15
BIOMARCADORES	16
BIOMETRÍA HEMÁTICA COMPLETA.	16
PROCALCITONINA (PCT)	16
PROTEÍNA C REACTIVA (PCR).....	16
PRUEBAS VIRALES	17
TRATAMIENTO	18
TERAPIA EMPÍRICA.....	18
TERAPIA DIRIGIDA	19

PREVENCIÓN.....	21
HIGIENE DE MANOS, MEDIDAS ANTISÉPTICAS Y COLONIZACIÓN.....	21
PRONÓSTICO	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	25
JUSTIFICACION.	26
HIPÓTESIS.....	27
OBJETIVOS.....	27
METODOS.....	28
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	29
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	30
RESULTADOS DEL ESTUDIO.....	33
DISCUSIÓN.....	41
CONCLUSIONES.....	45
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	47
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48
ANEXOS.....	52

ANTECEDENTES.

A nivel mundial, la sepsis neonatal afecta a 2,202 por cada 100.000 nacidos vivos, con una tasa de mortalidad de 11% a 19%, siendo la principal causa de muerte en los países en vías de desarrollo.¹

En Estados Unidos se reportan 0.5 casos por cada 1000 nacidos vivos, con una tasa de mortalidad de aproximadamente 3%, mientras que en México se registran de 4 a 15.4 casos por 1000 nacidos vivos.^{2, 3} Aun cuando la tasa de mortalidad ha disminuido debido al uso de antimicrobianos, se estima que de 2 a 3% de los neonatos a término y del 20 a 30% de los neonatos pretérmino morirán a causa de sepsis neonatal.⁴ La mayoría de estas muertes se pueden evitar con medidas preventivas, diagnóstico temprano, búsqueda de atención oportuna, tratamiento con antibióticos apropiados y seguimiento.

El riesgo de transmisión de infecciones de madres embarazadas a sus hijos y de exposiciones en las primeras semanas de vida se ha reconocido durante siglos.^{2, 4} Se empezó a comprender que muchas de las enfermedades neonatales eran causadas por infecciones en la década de 1800. Sin embargo, no ha sido sino hasta los avances técnicos en la microbiología de los últimos 50 años cuando se ha apreciado la magnitud de este fenómeno.²

De acuerdo con el momento de inicio se ha dividido en sepsis temprana y tardía. Se han descrito como factores de riesgo para adquirir sepsis temprana bajo peso al nacer, sexo masculino, preclampsia, hipoxia perinatal, ruptura prolongada de membranas amnióticas, fiebre materna, corioamnioitis y prematuridad.^{2,5} La sepsis de inicio tardío se relaciona principalmente con procedimientos de diagnóstico invasivos o tratamientos durante el periodo de hospitalización.⁵

De acuerdo con la mayoría de los estudios, la sepsis de inicio temprano se define como la sepsis que ocurre dentro de las primeras 72 horas de vida, y la sepsis de inicio tardío se presenta después de este período de tiempo.⁶ Definición que coincide con la del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano y la RED Vermont Oxford.⁷

Los agentes involucrados en su etiología son muy variables y dependen del lugar, tipo de institución y país, así como del periodo de estudio: en EUA y Europa se ha reportado a *Streptococcus agalactiae* y *Escherichia coli* como los principales; otros estudios mencionan a *Staphylococcus epidermidis*; en países en desarrollo los gramnegativos constituyen la causa más frecuente; sin embargo, en algunos reportes tanto el *Staphylococcus coagulasa negativo* como el *S. aureus* ocupan el primer lugar.^{5,8}

Las definiciones de sepsis y los procesos relacionados con ésta se introdujeron inicialmente en los adultos, describiéndose como una disfunción orgánica potencialmente mortal como resultado de una respuesta desregulada a la infección.²

Desde principios de la década de 1990, el diagnóstico de sepsis se ha basado en un grupo de hallazgos clínicos diseñados para medir la disfunción orgánica, denominada síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Los criterios SIRS tienen poca sensibilidad y especificidad para la sepsis neonatal.⁹

Coggins y colegas¹⁰ evaluaron los criterios SIRS en un estudio de casos y controles de recién nacidos con sepsis de inicio tardío en su UCIN; la sensibilidad y especificidad de los criterios SIRS fueron 42% y 74%, respectivamente. Sin embargo, la mayoría de los recién nacidos sépticos que desarrollaron disfunción orgánica no cumplían con los criterios de SIRS en el momento en que se obtuvieron los cultivos.

El diagnóstico de sepsis neonatal es difícil, porque manifiestan signos clínicos inespecíficos que podrían indicar condiciones no infecciosas.⁷ Además, las manifestaciones clínicas van desde una infección subclínica hasta manifestaciones severas de una enfermedad focal o sistémica.⁵

Un hemocultivo positivo plantea el estándar de oro para el diagnóstico de sepsis neonatal. Se estima que la incidencia de sepsis de inicio temprana comprobada por cultivo en los Estados Unidos, es de 0.77 a 1 por cada 1.000 nacidos vivos.¹¹ A pesar de esto, cuando existen factores de riesgo y datos clínicos compatibles con sepsis neonatal, un resultado negativo no descarta la infección.^{7,11}

Como resultado, comúnmente se usan biomarcadores séricos para medir la inflamación y la infección y evaluar el riesgo de sepsis en el recién nacido. Incluyendo proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), interleucinas (IL-2, IL-6 e IL-8), factor de necrosis tumoral α y CD64.⁹

Los problemas principales en el diagnóstico de sepsis neonatal son: la diversidad de hallazgos clínicos que imitan la sepsis en lugar de representarla y, como resultado directo, la preocupación por los hemocultivos falsamente negativos y la necesidad de tratar empíricamente durante un mínimo de 24 a 48 horas mientras se incuban los mismos.⁹

El tratamiento antimicrobiano de los recién nacidos con sospecha de sepsis debe iniciarse oportunamente, ya que ha demostrado reducir la mortalidad, por lo que una gran población de recién nacidos recibe tratamiento empírico basado en los factores de riesgo.⁷

El éxito del tratamiento empírico requiere del reconocimiento precoz de la infección, de una terapia antimicrobiana apropiada y de un soporte respiratorio, quirúrgico y cardiovascular adecuado.¹¹

A fin de orientar la prescripción empírica, es identificar los cambios en el patrón de organismos causales y su sensibilidad a los antimicrobianos. La evidencia científica sobre qué tipo de tratamiento debe ser preferido es pobre; el fármaco más frecuentemente utilizado es la ampicilina, seguida de gentamicina y cefotaxima en sepsis temprana.^{9, 12}

Se ha recomendado generalmente 14 días de tratamiento antimicrobiano en sepsis comprobada. La justificación y la seguridad de esto nunca ha sido evaluada científicamente. La duración del tratamiento se ha establecido clásicamente en 10 a 14 días para la sepsis sin infección focal.¹²

Esto tiene serias consecuencias que incluyen, efectos adversos de los antibióticos usados innecesariamente, hospitalización prolongada, gastos significativos en salud por uso innecesario de antibióticos y resistencia bacteriana.¹³

Es por ello, que se han establecido estrategias para la prevención de la sepsis neonatal mediante la detección de proceso infeccioso en las madres, la profilaxis antibiótica intraparto oportuna, la higiene de manos, el inicio temprano de la alimentación trófica y el uso exclusivo de leche materna.¹⁴

Además, la literatura orientada a la disminución de la frecuencia de resistencia en gérmenes también recomienda medidas como suspender antibióticos de forma temprana (dos a tres días) cuando no hay aislamiento microbiológico en cultivos y el estado clínico mejora.¹⁵

Es por ello que la detección oportuna de factores asociados a sepsis neonatal temprana, así como la suspensión temprana de antibióticos es una estrategia importante para disminuir las complicaciones a largo plazo en este grupo de pacientes.

DEFINICIONES.

Existen varias definiciones para sepsis neonatal que suelen incluir datos clínicos, microbiológicos e información bioquímica. Debido a la falta de uniformidad de las definiciones, es difícil comparar la sepsis de aparición temprana versus tardía, así como comparar recién nacidos a término con prematuros. A continuación, se describen las definiciones utilizadas en el presente trabajo.

SEPSIS NEONATAL.

Síndrome clínico en un recién nacido, caracterizada por signos sistémicos de inflamación y aislamiento de un microorganismo de la sangre dentro de los primeros 28 días de vida.¹⁴

SEPSIS DE INICIO TEMPRANO

Infección en las primeras 72 horas de vida, generalmente se asocia con factores perinatales de riesgo como infección e inflamación intrauterina (corioamnionitis), ruptura prolongada de membranas y colonización materna por *Streptococcus del grupo B* (EGB).^{2,5}

SEPSIS DE INICIO TARDÍO

Infección después de las 72 horas de edad, en pacientes hospitalización se relaciona con transmisión asociada a la atención de la salud.¹⁰ En aquellos que han sido dados de alta generalmente se asocia con patógenos adquiridos en la comunidad.⁹

Las manifestaciones clínicas de la sepsis no se limitan a los pacientes con infecciones, también se pueden observar en pacientes con quemaduras, traumatismos, pancreatitis, isquemia o lesión inmunomediada y como resultado de un proceso inflamatorio sistémico, lo cual dificulta su diagnóstico.

FACTORES DE RIESGO.

FACTORES NEONATALES.

El factor neonatal más importante que predispone a infección que podría resultar en sepsis es la prematuridad o peso bajo al nacimiento.¹⁶

Los recién nacidos prematuros con peso bajo al nacimiento tienen de 3 a 10 veces mayor incidencia de infección que los recién nacidos a término con peso adecuado al nacimiento. La disfunción inmunitaria y ausencia de anticuerpos IgG maternos transplacentarios podría incrementar el riesgo de infección en estos pacientes.¹⁶ Además, los recién nacidos prematuros a menudo requieren accesos intravenosos prolongados, intubación endotraqueal y otros procedimientos invasivos que proporcionan una puerta de entrada o deterioran los mecanismos de barrera, añadiéndoles un riesgo mayor de contraer infecciones adquiridas en el hospital. Las menores concentraciones de 25-hidroxivitamina D neonatal también se han asociado con el inicio temprano de sepsis.¹⁶

FACTORES MATERNOS.

La historia materna proporciona información importante sobre exposición a enfermedades infecciosas, colonización bacteriana, inmunidad (natural y adquirida) y riesgo obstétrico (prematuridad, ruptura prolongada de membranas de 18 horas o más, corioamnionitis e infecciones de tracto urinario).¹⁷

Las bacterias en el líquido amniótico pueden conducir a neumonía o infección sistémica, con manifestaciones antes del parto (sufrimiento fetal y taquicardia), en el parto (apnea, dificultad respiratoria y choque), o después de un período de latencia de unas pocas horas a 1 a 2 días (dificultad respiratoria, inestabilidad hemodinámica o choque). Además, la bacteriuria materna por EGB, representa un riesgo de adquisición de infección neonatal por este patógeno.¹⁸

La intubación endotraqueal de emergencia o la inserción de un catéter umbilical durante la reanimación neonatal, se asocia con un mayor riesgo de infección bacteriana.¹⁸⁻¹⁹

ETIOLOGÍA.

SEPSIS DE INICIO TEMPRANO

Ocurre en el útero a partir de bacterias transplacentarias o, más comúnmente, que ascienden al útero desde el entorno vaginal después de la ruptura de las membranas. El canal de parto es colonizado con organismos bacterianos aerobios y anaerobios que se puede transmitir verticalmente desde una infección del líquido amniótico ascendente durante el trabajo de parto o al momento del parto.¹⁷

La corioamnionitis, a menudo denominada infección intraamniótica, es una inflamación aguda de las membranas fetales, probablemente debido a una infección bacteriana. El síndrome clínico de la corioamnionitis puede incluir signos y síntomas maternos (fiebre, leucocitosis, flujo vaginal turbio y fétido y sensibilidad abdominal inferior) y signos fetales (la taquicardia es la más común).^{5,19}

Ureaplasma parvum y *Ureaplasma urealyticum*, ambos micoplasmas genitales, son las bacterias más comunes aisladas de placentas con corioamnionitis histológica y por líquido amniótico.¹⁶

En el anexo 1, se enlistan los patógenos asociados con mayor frecuencia.⁵

SEPSIS DE INICIO TARDÍO

La disminución de la función de neutrófilos y bajas concentraciones de inmunoglobulinas, aumenta la susceptibilidad de los recién nacidos prematuros a las infecciones invasivas.¹⁷

La contaminación de las manos es la fuente más común de infecciones posnatales en los recién nacidos ingresado en el hospital, lo que subraya la importancia de la higiene de manos.^{18,19} Las infecciones del torrente sanguíneo de aparición tardía ocurren más frecuentemente en neonatos con acceso venoso central que en aquellos que no los tienen, y es más probable que estas infecciones se atribuyan a organismos Gram-positivos, incluyendo coagulasa-negativos estafilococos y estreptococos.¹⁹

Los patógenos causales varían ampliamente a través de regiones geográficas y unidades de cuidados intensivos neonatales, además, la epidemiología infecciosa puede cambiar con el tiempo dentro de la misma unidad.⁵

Las bacterias Gram-positivas constituyen la mayoría de los patógenos aislados en países de altos ingresos, mientras que los organismos gramnegativos predominan en algunos países de bajos y medianos ingresos. Más del 50% de las bacteriemias por grampositivos entre los recién nacidos prematuros es causada por *Staphylococcus coagulasa negativo*. Dentro de las bacterias grampositivas implicadas se incluyen *Staphylococcus aureus* (aislado en 4%–18%), Especies de *Enterococcus* (3%–16%) y *Streptococcus del grupo B* (1.8 %–8 %).^{18,19}

La sepsis tardía causada por patógenos gramnegativos se asocia con mayor gravedad de la enfermedad, mayor mortalidad, así como alta probabilidad de muerte neonatal a corto plazo y más morbilidades a largo plazo.¹⁷ En cohortes a nivel nacional de Estados Unidos, Inglaterra y Alemania, se describe aislamiento de entre 3 a 13% de *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella* entre 4 % a 5 %, especies de *Pseudomonas* en 2%–5%, especies de *Enterobacter* de 2,5 % a 21 %, *Serratia* 0,8 %–2 % y *Acinetobacter* 0.1%–2%.¹⁷

En las últimas décadas, un número creciente de infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes (p. ej., bacterias productoras de b-lactamasa de espectro extendido: BLEE) han desafiado la terapia antimicrobiana.¹⁷

Los organismos fúngicos se aíslan en alrededor del 3% al 10% de casos de sepsis neonatal tardía, con especies de *Cándida* detectadas con mayor frecuencia. (principalmente *Cándida albicans* y *Cándida parapsilosis*).¹⁷

Los patógenos virales (p. ej., parainfluenza, eco, entero, coxsackie, adeno, rino y coronavirus) se reconocen cada vez más como agentes causantes de sepsis.¹⁷

En nuestra unidad, los gérmenes más frecuentemente aislados, son gram negativos mayoríaa *Klebsiella* con alto porcentaje de bacterias BLEES positivo, sigue, *Staphylococcus coagulasa* negativo. Tenemos muy baja frecuencia de aislamiento de *Pseudomonas*, *Aerogenes* y *Staphylococcus aureus*.

DIAGNÓSTICO.

PARÁMETROS FISIOLÓGICOS.

Idealmente, los métodos no invasivos deberían ser capaces de predecir el inicio de sepsis de inicio tardío.²⁰ Hasta ahora, varios parámetros fisiológicos han sido investigados, de los cuales la variabilidad de la frecuencia cardíaca (FC) es la más utilizada.¹⁹

Los cambios en la FC están asociados con el inicio de sepsis tardía y se ha demostrado que su monitorización reduce la mortalidad en recién nacidos de peso muy bajo al nacimiento. Sin embargo, la especificidad es baja, lo que puede llevar a que se tomen más hemocultivos en sospecha de sepsis y exista un mayor uso de antibióticos.^{19,20}

La taquicardia puede deberse a agitación, sobrecalentamiento o medicamentos. Las condiciones patológicas asociadas con las características anormales de la frecuencia cardíaca incluyen:

- 1) deterioro respiratorio, probablemente mediada por inflamación pulmonar, hipoxia y acidosis.
- 2) apnea severa con desaceleraciones asociadas.

- 3) afecciones infecciosas e inflamatorias distintas de la septicemia, como infección del tracto urinario y enterocolitis necrosante.
- 4) cirugía, debido al efecto de los anestésicos inhalados y la inflamación tisular.
- 5) lesión cerebral, debido a inflamación y disfunción del sistema nervioso autónomo.²⁰

HEMOCULTIVO

Cultivos bacterianos obtenidos apropiadamente (usualmente hemocultivo solo para sepsis de inicio temprano y hemocultivo, urocultivo y cultivo de LCR para sepsis tardía) son el estándar de oro para el diagnóstico de sepsis neonatal.⁹ Los cuales se deben obtener antes de iniciar la terapia con antibióticos.

La sensibilidad del hemocultivo está directamente relacionada con el volumen; la Academia Americana de Pediatría recomienda un enfoque basado en el peso. Para la mayoría de los recién nacidos a término, este equivale a 1 ml. La sensibilidad de los hemocultivos se aproxima al 100% si se extrae 1 ml de sangre y se procesa correctamente.^{16,17}

La identificación de la bacteria causante de la sepsis neonatal se puede lograr en más del 99% de los pacientes a las 36 horas en sepsis tardía, y datos recientes sugieren que tan solo 24 horas pueden ser suficientes para detectar patógenos asociados con sepsis temprana.⁹ Por lo tanto, para limitar la exposición a los antibióticos, los esquemas empíricos pueden suspenderse en lactantes asintomáticos con hemocultivos negativos después de 36 horas de incubación.⁵

Sin embargo, incluso si los antibióticos empíricos se suspenden 24 horas después de la administración, los recién nacidos recibieron al menos una dosis de aminoglucósidos y dosis múltiples de beta-lactámicos o vancomicina, lo cual podría causar disbiosis significativa, persistiendo durante meses y causando mayor susceptibilidad a infecciones y enfermedades autoinmunes.²⁰

Estas limitaciones han alimentado el interés en desarrollar biomarcadores precisos para la sepsis neonatal.

BIOMARCADORES.

BIOMETRÍA HEMÁTICA COMPLETA.

El conteo de glóbulos blancos y su diferencial es el biomarcador más antiguo para sepsis neonatal. Los hallazgos específicos de sepsis incluyen leucopenia, neutropenia grave y aumento de la proporción bandas-neutrófilos (25 %). Sin embargo, el conteo de glóbulos blancos, tiene menos del 50% de sensibilidad convirtiéndolo en un pobre marcador diagnóstico, sin embargo, la proporción bandas-neutrófilos de 0.2 o mayor es sugestiva de infección bacteriana.^{9, 20}

PROCALCITONINA (PCT)

Es un péptido precursor de la calcitonina, secretada como respuesta a las toxinas circulantes de las bacterias. Los valores de PCT alcanzan un máximo a las 24 horas y luego se reduce a menos de 0,5 µg/L a las 72 h, por lo que es útil para diagnosticar sepsis tardía. Después del estímulo desencadenante, la PCT es eliminada de la circulación dentro de las 24 a 36 h y, por lo tanto, es utilizada para evaluar la eficacia del tratamiento antibiótico. Tiene mayor sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo en comparación con la PCR. Sin embargo, puede aumentar en condiciones no infecciosas como asfixia y hemorragia intraventricular, por lo que no es útil como marcador único de sepsis.¹⁴

PROTEÍNA C REACTIVA (PCR)

Proteína de fase aguda conformada por una estructura pentamérica, que contiene 187 aminoácidos sintetizados a partir de hepatocitos. Su síntesis es aumentada por citoquinas, principalmente interleucina-6 (IL-6), IL-1 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α). Aumenta 4 a 6 horas después del insulto y alcanza su punto máximo alrededor de 36-48 horas. Al igual que la PCT, la PCR puede estar elevada en condiciones no infecciosas como aspiración de meconio, asfixia y hemorragia intraventricular.

El valor de PCR no se puede utilizar para el diagnóstico de sepsis neonatal por su baja sensibilidad y especificidad. Sin embargo, si dos niveles consecutivos de PCR continúan siendo normal, la sepsis bacteriana generalmente no está presente (valor predictivo negativo de 99%).¹⁴

De acuerdo a la Academia Americana de Pediatría, la estrategia actual más efectiva para la sepsis neonatal es el uso de factores de riesgo clínicos para determinar la probabilidad de sepsis antes de las pruebas de laboratorio, en combinación con la observación en los pacientes con bajo riesgo.⁵

Una herramienta común para ayudar a guiar la evaluación objetiva del riesgo en recién nacidos a término y prematuros tardíos es la Calculadora de Sepsis Neonatal, que ha sido validada en numerosos estudios y ha demostrado que reduce las evaluaciones de sepsis y el uso de antibióticos innecesarios.²¹ Disponible en el anexo 2.

Este método de evaluación incorpora los factores de riesgo y la condición clínica del recién nacido en las primeras 6 a 12 horas y recomienda acciones basados en el riesgo calculado.¹⁸ Se recomienda la toma hemocultivos y observación clínica estrecha para lactantes con riesgo de sepsis de aparición temprana en $\geq 1/1000$ e inicio empírico de antibióticos para lactantes con un riesgo estimado de sepsis $\geq 3/1000$.²²

El uso de esta estrategia basado en el riesgo ha resultado en una disminución del 66% en la toma de hemocultivos y una disminución del 48 % en la administración empírica de antibióticos en comparación con la evaluación categórica del riesgo, pero pierde una población importante de recién nacidos con sepsis temprana.²²

PRUEBAS VIRALES

El desarrollo de la PCR viral rápida y los test de virus respiratorios han llevado a identificar agentes virales causantes de sepsis neonatal, disminuyendo el riesgo de tratar por error infecciones bacterianas en lactantes febriles.²³

TRATAMIENTO

Es frecuente la administración temprana de antibióticos de amplio espectro empíricamente seleccionados en lactantes de alto riesgo, con tal de obtener un buen resultado y mejorar el pronóstico en casos de sepsis neonatal.^{5,9} Sin embargo, esto incrementa la exposición a efectos adversos de medicamentos, complicaciones nosocomiales y contribuye al desarrollo de cepas resistentes.⁹

El tratamiento de las infecciones neonatales se puede dividir en terapia antimicrobiana empírica para la sospecha de sepsis o dirigida cuando se obtiene el aislamiento de un patógeno. Consideraciones como sepsis temprana o sepsis tardía, así como sepsis de origen en la comunidad o asociada a la atención a la salud, afecta en la elección del antimicrobiano.¹⁷

Los componentes importantes para tomar una decisión es una anamnesis completa y minuciosa exploración física, así como toma de cultivos, preferentemente obtenidos antes del inicio de la terapia antimicrobiana para optimizar el aislamiento de microorganismos, sin embargo, la administración de la terapia antimicrobiana no debe retrasarse para la obtención de muestras en neonatos gravemente enfermos.

TERAPIA EMPÍRICA

En general, la terapia empírica debe guiarse por los patrones de resistencia antimicrobiana de las bacterias más comúnmente aisladas en la unidad de cuidados intensivos neonatales o en entornos comunitarios.

El tratamiento empírico inicial de las infecciones bacterianas de aparición temprana debe consistir en ampicilina y un aminoglucósido (generalmente gentamicina), las cefalosporinas de tercera o cuarta generación son fármacos reservados para la sospecha de meningitis por gramnegativos.²¹

Infecciones ocasionadas por productores de β -lactamasa de espectro extendido y bacilos gramnegativos requieren tratamiento con carbapenémicos, como meropenem.¹⁷

El tratamiento con piperacilina-tazobactam y ampicilina-sulbactam cada vez es más utilizado entre los recién nacidos admitidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales; sin embargo, la penetración de tazobactam en el SNC no es fiable y no debe utilizarse para el tratamiento de la meningitis. ¹⁸

Las infecciones asociadas a la atención de la salud adquiridas en una unidad de cuidados intensivos neonatales tienen más probabilidades de ser causados por estafilococos coagulasa negativos, y menos frecuente a *S. aureus* y bacterias Gram-negativas. ¹⁹

La terapia empírica antifúngica con anfotericina desoxicolato puede considerarse en lactantes de alto riesgo con factores de riesgo de candidiasis invasiva.

TERAPIA DIRIGIDA

Una vez identificados los patógenos y conocidas sus susceptibilidades, así como la identificación del sitio o sitios de infección, debería ser administrado el antibiótico o los antibióticos apropiados. ¹⁸

La ampicilina es eficaz contra el EGB, en sinergia con un aminoglucósido hasta que los cultivos de sangre y LCR sean estériles, momento en el cual puede suspenderse. ¹⁷

Monoterapia con ampicilina solo es adecuado para *L. monocytogenes*. Los enterococos deben tratarse con derivados de penicilina, agregando un aminoglucósido como sinergia para proporcionar bactericidas y efectos postantibióticos. El aminoglucósido puede ser discontinuado cuando los cultivos son estériles o hay mejora del estado clínico. ¹⁷

Las infecciones por enterococos resistentes a la ampicilina se tratan con vancomicina sin la adición de un aminoglucósido.

Dado que la mayoría de los estafilococos coagulasa negativos son resistentes a los betalactámicos, la vancomicina sigue siendo el fármaco de elección en estos casos.

Para bacterias entéricas gram-negativas, ampicilina (si es susceptible) o un aminoglucósido es suficiente para el tratamiento. Sin embargo, si se sospecha o hay meningitis confirmada, se debe usar una cefalosporina de tercera o cuarta generación o carbapenémicos. ^{17,18}

En infecciones por Enterobacteriaceae que producen β -lactamasa de espectro extendido (BLEE) se tratan mejor con carbapenémicos, aunque el uso con cefepime podría ser considerado. ²¹

Clindamicina, ampicilina-sulbactam o metronidazol son apropiados para infecciones anaerobias; metronidazol se prefiere para las infecciones por anaerobios que afectan al SNC.

La duración exacta de la terapia antimicrobiana tiene evidencia insuficiente; sin embargo, como mínimo, los antibióticos deben continuarse hasta que los cultivos sean estériles y haya recuperación clínica. Esto generalmente se traduce en un mínimo de 7 días para infecciones del torrente sanguíneo, 14 días para meningitis por gram-positivos y 21 días para meningitis por gramnegativos. ⁵

A pesar de que la vancomicina se usa con frecuencia en unidades neonatales donde MRSA es endémico, su uso se puede reducir limitando la terapia empírica a recién nacidos con infección severa debido posiblemente a estafilococos coagulasa negativos o MRSA, y discontinuar la terapia después de 48 h cuando los resultados del hemocultivo son estériles. ¹⁷

La clindamicina podría ser una alternativa adecuada para el tratamiento de bacteriemia no complicada e infecciones de piel y tejidos blandos atribuidas a MRSA en un recién nacido.

Los recién nacidos que han estado expuestos a antibióticos han demostrado tener tasas más altas de enterocolitis necrosante, sepsis y morbilidad que los lactantes que no han estado expuestos a antibióticos, probablemente debido a la disbiosis intestinal inducida por la exposición a antibióticos. ²⁴

El desoxicolato de anfotericina sigue siendo el tratamiento de elección para la candidiasis invasiva cuando la meningitis es una consideración; la anfotericina

liposomal o una equinocandina (caspofungina o micafungina) son opciones para candidiasis hepática o esplénica. El fluconazol podría ser una terapia eficaz para los organismos susceptibles.

Los resultados exitosos del tratamiento dependen de la condición subyacente del recién nacido, duración de cultivos positivos, extensión de la enfermedad y la capacidad para eliminar la fuente, si la infección está asociada con acceso venoso central.

En el anexo 3, se muestran los esquemas antibióticos más comúnmente usados en sepsis neonatal, de acuerdo a la guía de práctica clínica de nuestro país.²⁵

PREVENCIÓN.

La única estrategia preventiva aprobada para sepsis temprana es la administración de profilaxis antibiótica intraparto para la prevención de infección por EGB.¹⁸

Las prácticas neonatales se centran en la identificación e inicio de tratamiento antibiótico empírico en los recién nacidos que están en riesgo de sepsis temprana.¹⁹

Las estrategias centradas en la prevención de infecciones son clave para reducir la carga de sepsis tardía. Las medidas preventivas incluyen la higiene de las manos, el cumplimiento de protocolos de control de infecciones, implementación de guías para el uso de antibióticos y prácticas de atención, incluida el inicio temprano de la alimentación enteral y el uso de la leche materna.²⁰

Las estrategias inmunomoduladoras preventivas apuntan a un beneficio de modulación del microbioma cutáneo e intestinal, respuestas inmunes inflamatorias y estrés oxidativo.

HIGIENE DE MANOS, MEDIDAS ANTISÉPTICAS Y COLONIZACIÓN.

La higiene de las manos sigue siendo una de las medidas más eficaces para reducir las infecciones asociadas a la atención de la salud. El uso de guantes no estériles

para el contacto con el paciente puede conferir protección adicional como aditivo a la higiene de las manos. ²⁶

Antisépticos como el gluconato de clorhexidina proporcionado en forma acuosa y alcohólica (0.05%–2%) y el diclorhidrato de octenidina reducen eficazmente la colonización de patógenos de la piel en recién nacidos prematuros y a término. ²⁷

En los recién nacidos prematuros muy inmaduros, deben tenerse en cuenta los problemas de toxicidad, como el riesgo de disfunción tiroidea asociada con el uso de povidona yodada. ²⁷

Además de efectos secundarios tópicos y sistémicos, los regímenes antisépticos tienen el potencial de promover la resistencia bacteriana. ²⁷

Por último, no hay pruebas de ningún efecto beneficioso del lavado de cuerpo completo con antisépticos en recién nacidos prematuros, como baño de clorhexidina. En cambio, existen preocupaciones sobre la alteración del pH y el microbioma de la piel, así como la alteración de las propiedades innatas antimicrobianas e inmunológicas de la piel. ²⁸

Además de las técnicas de colocación de antisépticos, los esfuerzos de mejora en la calidad relacionados con la prevención de infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter central (CLABSI por sus siglas en inglés) estipulan medidas de un paquete de atención, incluyendo prácticas de cambio de curaciones de catéter, reducción de manipulación diaria del catéter central y el retiro oportuno del catéter central, con el objetivo de prevenir la colonización y diseminación sistémica de patógenos. ²⁹

El uso rutinario de antibióticos sistémicos profilácticos para la prevención de CLABSI y el sellado de catéter con vancomicina, no se recomiendan por el riesgo de originar organismos resistentes y el elevado número de pacientes necesarios a tratar. ³⁰

PRONÓSTICO

La sepsis tardía contribuye significativamente a la mortalidad neonatal. Los resultados se ven afectados por la etiología, el patógeno causante, edad gestacional, comorbilidades subyacentes, presencia de disfunción orgánica y el número acumulado de insultos infecciosos. ³¹

El incremento en la mortalidad neonatal en sepsis tardía se asocia con menor edad gestacional, mayor gravedad de la enfermedad, infección primaria de sitios intraabdominales, pulmonares y del SNC. ³¹

El deterioro del neurodesarrollo es una secuela importante en sepsis tardía. La lesión del SNC resulta de la citotoxicidad de las bacterias, inflamación sistémica adversa y perfusión cerebral alterada en inestabilidad hemodinámica. ³²

La meningitis bacteriana tiene resultados potencialmente devastadores y los pacientes afectados corren mayor riesgo de un desarrollo neurocognitivo deficiente: aumento de hasta 10 veces en el riesgo de moderado o grave discapacidad neurológica a la edad de 5 años (en hasta el 15% de sobrevivientes de meningitis). Además, la sustancia blanca es particularmente vulnerable a la lesión de oligodendrocitos y maduración aberrante ante cascadas inflamatorias, especialmente en recién nacidos prematuros. ³³

En última instancia, la adversa o sostenida respuesta inflamatoria inmune en sepsis tardía es un contribuyente importante en la patogenia multifactorial de las enfermedades de la prematuridad, y lesión de órganos blanco y morbilidad de por vida, como displasia broncopulmonar. ³³

Finalmente, la sepsis tardía se ha asociado con retraso del crecimiento postnatal, potencialmente atribuible a inflamación y/o deficiencias nutricionales en el contexto de una enfermedad crítica. ³³

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El inicio de antimicrobianos en el tratamiento de sepsis neonatal, siempre es empírico y se basa en la epidemiología que se conoce en el momento y en cada unidad, en nuestro servicio se trata de ser muy estrictos en el uso de los antimicrobianos, por lo que es necesario conocer los motivos básicos de las modificaciones que realizamos en este tratamiento.

Resulta importante, ya que el uso innecesario de antibióticos tiene consecuencias que incluyen efectos adversos de los mismos, hospitalización prolongada, resistencia bacteriana, entre otros, generando un impacto negativo en la salud neonatal y en la economía del sector salud.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son los principales motivos que obligaron a un cambio de esquema de antibióticos inicial en los recién nacidos que se tratan como sepsis neonatal entre marzo de 2022 a febrero de 2023, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACION.

La sepsis neonatal es un importante problema de salud mundial asociado a alta mortalidad y morbilidad, sobre todo en países de vías de crecimiento.

Iniciar un tratamiento con antimicrobianos en las primeras horas que se sospecha sepsis neonatal, se considera que determina el pronóstico de vida y funcional de estos pacientes, sin embargo en menos de 30% de los casos de sospecha se logra identificar algún agente microbiológico, quedando un gran número de pacientes sin poderse conseguir un diagnóstico definitivo, por lo que se deja a la evolución clínica que se complete o no un esquema de antimicrobianos. En general el prolongar el uso de antibióticos sin motivo real, puede aumentar el riesgo de sepsis tardía, ECN y muerte en estos niños, secundario a disbiosis, prolongación de uso de accesos vasculares, estancias hospitalarias más largas y aumento de los costos de atención. Por lo que se considera necesario conocer la utilidad de los esquemas de antibióticos que se usan para tratamiento empírico de la sepsis neonatal en una unidad de atención de tercer nivel.

Debido a lo inespecífico del cuadro clínico, resulta importante reconocer que signos clínicos son los más relevantes para los neonatólogos en la sospecha de sepsis, que exámenes paraclínicos les sugiere, por lo que será conveniente conocer estos datos clínicos tanto al momento de la sospecha o el considerar mala evolución del paciente.

Por razones epidemiológicas de muchos años atrás, se consideró que la duración de los tratamientos de sepsis deberían ser de 10 días o más. Se ha considerado cada vez más el utilizar esquemas por tiempos cortos, suficientes para tener éxito en el tratamiento y evitar las consecuencias de los antimicrobianos en el individuo y su microbioma.

HIPÓTESIS

Por ser un estudio descriptivo no requiere de hipótesis.

Se agruparon los motivos de cambio de esquema:

- a) Bacteriología
- b) Mala evolución clínica
- c) Complicación
- d) Suspensión del tratamiento

OBJETIVOS.

Objetivo general.

Describir los motivos de cambio de esquemas antibióticos empíricos en recién nacidos atendidos en el departamento de Neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez entre marzo de 2022 a febrero de 2023.

Objetivos secundarios:

- Conocer la frecuencia de infecciones en el periodo de estudio.
- Describir la frecuencia de aislamientos microbiológicos.
- Conocer la frecuencia de cambio de esquema de antimicrobianos en los niños que se sospecha sepsis.
- Describir los motivos de cambio de esquemas antimicrobianos empíricos.
- Conocer la duración de esquemas antibióticos empíricos y dirigidos.
- Conocer la evolución de los pacientes en quienes se realizó cambio de esquema empírico.

METODOS.

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, en el que se revisaron los expedientes clínicos de los recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal, corroborada o no, atendidos en el departamento de Neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez entre marzo de 2022 a febrero de 2023.

Criterios de inclusión:

Recién nacidos de cualquier sexo y edad gestacional que se encontraron hospitalizados en el departamento de Neonatología con diagnóstico de sepsis neonatal, temprana o tardía. Independiente del motivo de ingreso y tratamiento previo.

Criterios de exclusión:

Evento de sepsis neonatal diagnosticado y tratado previo a referencia al Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterio de eliminación

Recién nacidos con expediente incompleto o aquellos que hayan reingresado al departamento de neonatología en el periodo de estudio.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Con el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS, versión 29) se realizó una estadística descriptiva de todas las variables del estudio por medio de las medidas de tendencia central y dispersión correspondientes.

Análisis descriptivo. Se calcularon frecuencias, porcentajes y medianas.

Como análisis bivariado se analiza los datos clínicos y de laboratorio que más frecuentemente se consideran en el diagnóstico de sepsis y se corroboran por bacteriología o evolución.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

- Sexo: conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, y hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética.

Tipo de variable: cualitativa nominal, politómica.

Categorías: masculino, femenino o indiferenciado.

- Edad gestacional: se refiere a la edad de un embrión, un feto o un recién nacido desde el primer día de la última menstruación. Se clasifican en:
Recién nacido prematuro: Producto de la concepción menor a 37 semanas de gestación.

Recién nacido a término: Producto de la concepción de 37 semanas a 41 semanas de gestación.

Tipo de variable: cualitativa nominal, dicotómica.

Categorías: termino, prematuro

- Peso al nacimiento: de acuerdo con el peso corporal al nacer y la edad de gestación los recién nacidos.

Tipo de variable: cuantitativa discreta.

Categorías: gramos, kilogramos.

- Sepsis neonatal: Se considera a la condición clínica que se manifiesta por respuesta inflamatoria sistémica asociada a un proceso infeccioso, presente o pasado. Actualmente se considera cuando existe falla de dos o más órganos, causados por la respuesta del individuo ante una infección. Se clasifica en:

Sepsis temprana: sepsis que ocurre dentro de las primeras 72 horas de vida.

Sepsis tardía: sepsis que ocurre posterior a las 72 horas de vida.

Tipo de variable: cualitativa nominal, dicotómica.

Categoría: sepsis temprana, sepsis tardía.

- Factores de riesgo: condiciones maternas, características propias de los recién nacidos, procedimientos y tratamientos hospitalarios, que favorecen el desarrollo de sepsis neonatal.
Tipo de variable: cualitativa nominal politómica.
Categoría: infección materna, ruptura prematura de membranas, acceso vascular, ventilación mecánica
- Signo clínico: manifestación objetiva, clínicamente fiable, y observada en la exploración médica
Tipo de variable: cualitativa nominal, politómica.
Categorías: fiebre, taquicardia, taquipnea, distensión abdominal, hipotensión, desaturación, cambios de coloración de piel, choque.
- Características de laboratorio: informe de resultados obtenidos del análisis de muestras biológicas.
Tipo de variable: cualitativa nominal, politómica.
Categorías: cuenta de leucocitos, cuenta de plaquetas, acidosis, valor de procalcitonina, valor de proteína C reactiva.
- Aislamiento bacteriano: obtención de un cultivo bacteriano puro, extraído de un ambiente a otro mediante técnicas de laboratorio, con la finalidad de inducir su crecimiento en medios de cultivo artificiales, con el objetivo de realizar su identificación.
Tipo de variable: cualitativa nominal politómica.
Categoría: enterococos, estafilococos, virus, especies de Klebsiella, especies de cándida, especies de pseudomonas.
- Muestra bacteriológica: Muestra de material como orina, sangre, tejido, células, ADN, ARN o proteínas de seres humanos que se usan para pruebas de laboratorio o se almacenan en un depósito biológico para usarse en investigación.

Tipo de variable: cualitativa nominal politómica.

Categoría: hemocultivo periférico, hemocultivo central, orina, heces, liquido peritoneal, liquido pleural, hisopado nasal.

- Esquemas antibióticos: uso de uno o más antibióticos, por el mismo evento sugestivo de infección. Se clasificará en:
Esquema inicial: se considerará cuando se usen los antibióticos al momento de la sospecha de sepsis, sin tener agente microbiológico aislado.
Esquema modificado: cuando se usa otro u otros antimicrobianos para el mismo evento infeccioso posterior al aislamiento de agente microbiológico o cambios en la evolución clínica.
Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica.
Categoría: esquema antibiótico inicial, esquema antibiótico modificado.
- Causas de modificación de esquema: motivo que llevó al cambio del esquema antibiótico inicial. Se clasificarán en:
Aislamiento bacteriológico: aislamiento de germen no cubierto por esquema inicial.
Evolución clínica: Falta de respuesta clínica por persistencia o agravamiento de los datos clínicos.
Complicación: deterioro clínico abrupto con repercusión hemodinámica.
Tipo de variable: cualitativa nominal politómica.
Categoría: bacteriológico, evolución clínica, complicación.
- Duración de tratamiento: tiempo entre la primera y la última dosis de un antibiótico.
Tipo de variable: cuantitativa ordinal
Categoría: uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, etc.

RESULTADOS DEL ESTUDIO.

Se analizaron todos los pacientes que ingresaron al servicio de Neonatología del HIMFG durante el periodo de marzo 2022 a febrero 2023, independientemente de los diagnósticos de ingreso o edad gestacional. Se contabilizaron 230 ingresos durante este periodo de tiempo, de los cuales se excluyó uno de ellos por tratarse de un reingreso al servicio. Se analizaron los expedientes clínicos de estos pacientes, considerando cada sospecha de sepsis como un evento independiente, si se había resuelto el anterior clínicamente y presentaba más de 72 h por lo menos sin ningún signo de infección.

Del total de ingresos en el periodo de estudio, 103 pacientes ingresaron por causas no infecciosas o durante su hospitalización no ameritaron inicio de antibiótico y en los 126 pacientes restantes se utilizó tratamiento antibiótico por sospecha de sepsis, de estos, 28 pacientes cursaron con dos o hasta cinco eventos infecciosos, independientes, durante su hospitalización. Tabla 1.

TABLA 1. Eventos de sepsis en los pacientes estudiados.

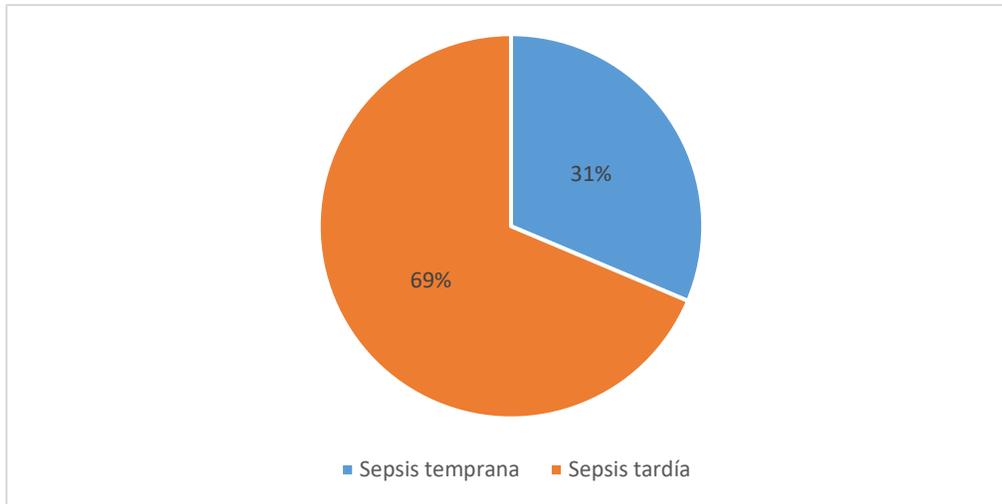
Eventos de sepsis	Pacientes	%
	n=169	
1	98	58
2	17	20
3	8	14
4	2	5
5	1	3

Se registraron 169 eventos infecciosos, de los cuales 77 correspondieron a pacientes del sexo femenino y 92 a pacientes del sexo masculino.

El rango de edad gestacional varió entre 25 a 42 semanas de gestación, con una mediana de 36 semanas de gestación. Con respecto al peso al nacimiento, este varió entre 690 gramos a 4000 gramos, con una mediana de 2470 gramos.

De acuerdo al momento del diagnóstico, se encontró que 53 de ellos (31.4%) cursaron con sepsis temprana y 116 pacientes (68.6%) cursaron con sepsis tardía, como se muestra en el gráfico 1.

Gráfico 1. Tipo de sepsis diagnosticada en los pacientes estudiados.



Con relación a los factores de riesgo, se encontró antecedente de infección materna en 25 pacientes (14.8%), ruptura de membranas en 6 pacientes (3.6%), con predominio de acceso vascular en 62 pacientes (36.7%), ventilación mecánica en 6 pacientes (3.6%), sin embargo, la combinación de acceso vascular y ventilación mecánica se observó en 42 pacientes (24.9%) y con menor frecuencia se encontró a la infección materna asociada a ruptura de membranas en 2 pacientes (1.2%), así como infección materna y acceso vascular en 3 pacientes (1.8%) y ruptura de membranas y ventilación mecánica en un paciente (0.6%). Se consideró en 11 pacientes (6.5%) la sepsis asociada a catéter intravascular sin otro factor de riesgo. los cuales desarrollaron sepsis tardía y hubo otros factores de riesgo aislado en 11 pacientes (6.5%) en los que se encontró parto fortuito, mielomeningocele roto, inmunocompromiso, contacto con familiar con infección respiratoria y perforación intestinal espontánea.

Con respecto a los signos clínicos se observó como único signo predominio de fiebre y cambios de coloración en 9 pacientes (5.3%) respectivamente, seguido de

desaturación en 7 pacientes (4.1%), taquicardia en 6 pacientes (3.6%), taquipnea y choque en 3 pacientes (1.8%) respectivamente y distensión abdominal en 2 pacientes (1.2%). Sin embargo, la frecuencia incremento en la combinación de dos a más signos, predominando fiebre y taquicardia en 35 pacientes (20.7%), seguido de fiebre, taquicardia y cambios de coloración en 5 pacientes (3%) así como distensión abdominal y cambios de coloración en 4 pacientes (2.4%) con misma frecuencia para taquicardia y distensión abdominal. El 55.5% restante fue la combinación de los signos clínicos comentados con frecuencias menores a 3 pacientes.

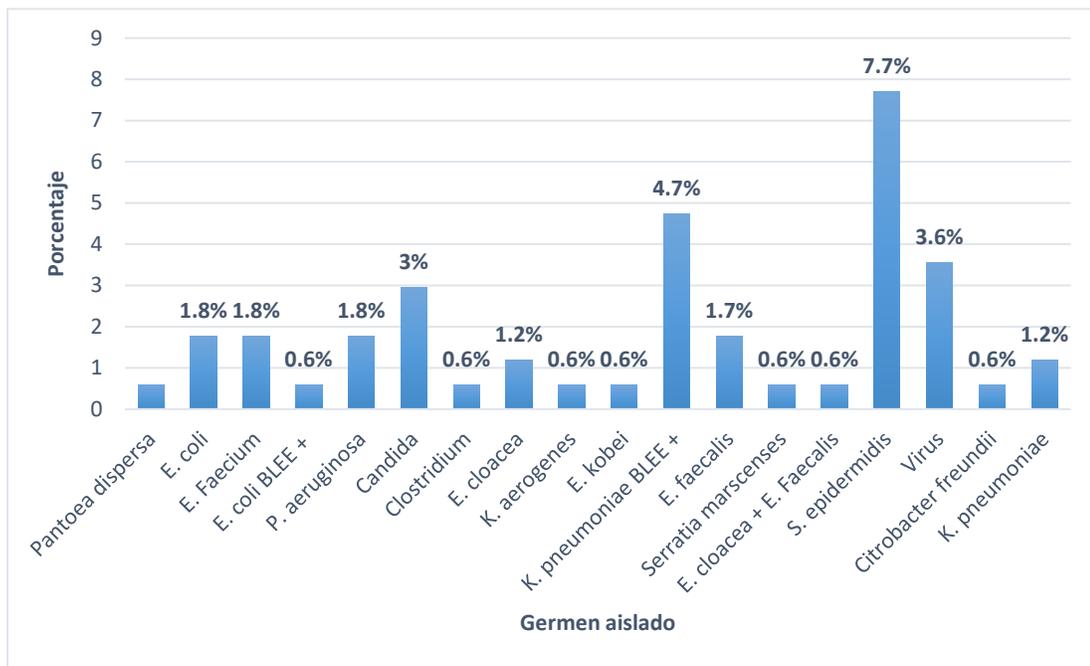
En la categoría de características de laboratorio, el recuento de leucocitos varió de 2600 leucocitos a 449000, con una mediana de 13100 y el recuento de plaquetas se reportó entre 3000 a 815000 con una mediana de 215000. Se realizó proteína C reactiva en 21 pacientes (12.4%) siendo positiva, de acuerdo al valor de referencia de nuestro laboratorio (>0.3 mg/dl), en 17 pacientes (10%), en comparación con los 19 pacientes (11.2%) a los que se realizó procalcitonina con resultado positivo (>2 ng/mL) en 11 pacientes (6.4%). Se observó que en 13 pacientes con aislamiento bacteriano se realizó toma de PCR, PCT o ambas, resultando PCR positiva en 8 pacientes y PCT positiva en 5 pacientes. Se consignó en el expediente acidosis en 5 pacientes (3%).

De los 169 eventos de sepsis, se obtuvo aislamiento microbiológico en 48 casos (28.4%) y en 121 casos (71.6%) no se aisló microorganismo. El origen de la muestra con mayor frecuencia fue el hemocultivo periférico en 33 casos (19.5%), seguido de hemocultivo central y orina en 6 casos (3.6%) respectivamente, hisopado nasal en 5 casos (3%), liquido peritoneal en 3 casos (1.8%), en 2 casos (1.2%) liquido pleural y muestra de heces en un caso (0.6%).

El germen aislado con mayor frecuencia fue *Staphylococcus epidermidis* en 13 pacientes (7.7%) seguido de *Klebsiella pneumoniae BLEE +* en 8 pacientes (4.7%), virus en 6 pacientes (3.6%), con aislamiento de rinovirus en 2 pacientes, metapneumovirus, citomegalovirus, bocavirus y SARS-CoV2 en un paciente respectivamente, especies de cándida en 5 pacientes (3%) con aislamiento de

cándida pelliculosa en 2 pacientes, *cándida tropicalis* en un paciente, *cándida albicans* en un paciente; con menor frecuencia enterobacterias en 13 pacientes (7.7%), *E. coli* BLEE + se aisló en un paciente (0.6%), al igual que el aislamiento de *Pantoea dispersa*, *P. aeruginosa*, *Clostridium*, *K. aerogenes*, *Serratia marscenses*, *Citrobacter freundii* y *K. penumoniae* en un paciente respectivamente, como se muestra en el gráfico 2.

Grafico 2. Gérmenes aislados en los pacientes estudiados.



El esquema antibiótico inicial depende de considerarse como sepsis temprana o sepsis tardía. Se observaron 29 regímenes diferentes de antibióticos, de los cuales 7 regímenes correspondieron a sepsis temprana y 22 regímenes a sepsis tardía. De forma general, la combinación que se inició con mayor frecuencia fue cefepime-amikacina en 48 pacientes (28.4%), seguido de ampicilina-amikacina en 45 (26.6%) y cefepime-vancomicina en 13 pacientes (7.7%), el resto de combinaciones mostraron una frecuencia menor a 5 pacientes. Se observó el uso de monoterapia en 6 regímenes, de los cuales la mayor frecuencia la obtuvo cefepime con 5 pacientes (3%), seguido de meropenem en 3 pacientes (1.8%) y vancomicina en 2 pacientes (1.2%), el resto de combinaciones se muestran en la tabla 2.

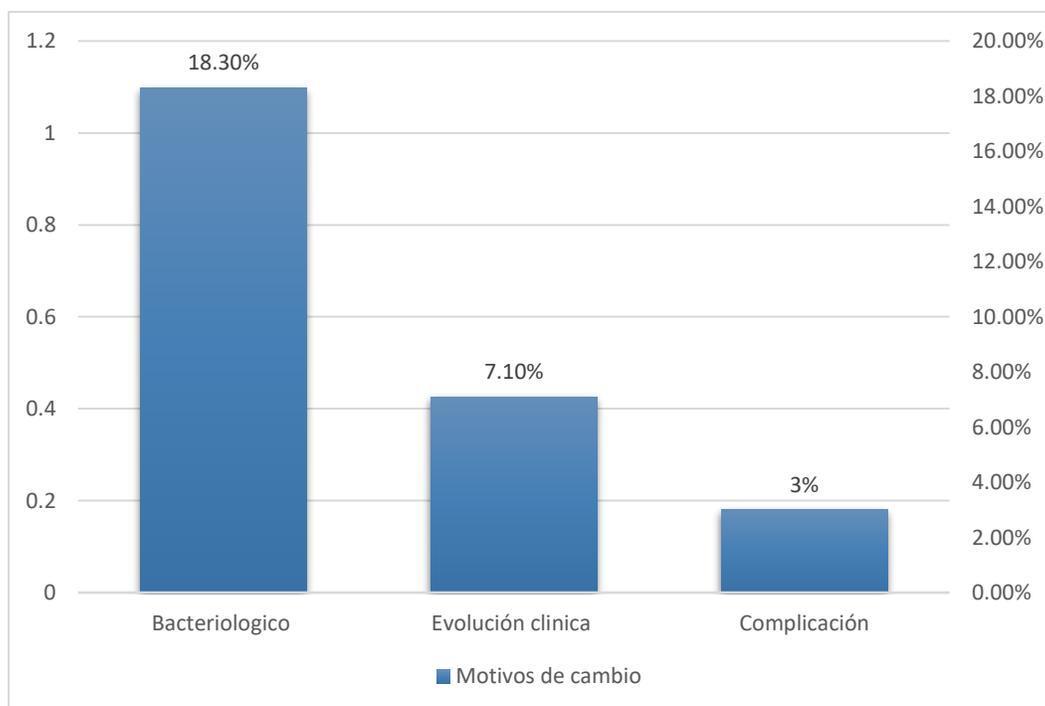
De los 6 aislamientos virales, en un paciente (0.6%) se inició antibiótico empírico, el cual fue suspendido al contar con el resultado de hisopado nasal y en otro paciente (0.6%) se inició antiviral dirigido debido a contar con el aislamiento de CMV.

TABLA 2. Esquema de tratamiento inicial en los pacientes estudiados

Esquema antibiótico	Número de pacientes n=169	%
Sin antibiótico	4	2.4
Cefotaxima + vancomicina	2	1.2
Ampicilina + amikacina + metronidazol	4	2.4
Cefotaxima + clindamicina + ampicilina	1	0.6
Cefepime + ampicilina	1	0.6
Metronidazol + amikacina	1	0.6
Cefepime + vancomicina + metronidazol	4	2.4
Cefepime + ampicilina + metronidazol	2	1.2
Piperacilina-tazobactam	3	1.8
Meropenem + fluconazol	1	0.6
Meropenem + amikacina	3	1.8
Ampicilina + amikacina	45	26.6
Ganciclovir	1	0.6
Vancomicina	2	1.2
Meropenem + amikacina	2	1.2
Meropenem + vancomicina	2	1.2
Ampicilina	1	0.6
Cefotaxima + ampicilina	5	3.0
Cefepime + ampicilina + amikacina	3	1.8
Fluconazol	1	0.6
Cefotaxima + ampicilina + metronidazol	2	1.2
Cefepime + amikacina + metronidazol	1	0.6
Cefotaxima + amikacina	2	1.2
Cefepime + ampicilina + vancomicina	1	0.6
Cefalotina + amikacina	3	1.8
Cefepime + amikacina	48	28.4
Cefepime	5	3.0
Cefepime + vancomicina	13	7.7
Clindamicina + amikacina	3	1.8
Meropenem	3	1.8

De los 169 pacientes, 102 (60.4%) completaron un esquema empírico con variaciones en la duración de los mismos, como se comentará más adelante. De los 67 pacientes restantes, uno (0.6%) cambio de servicio al tratarse de un posoperado de cirugía cardiaca por lo que no se pudo dar seguimiento al esquema inicial, en un paciente se suspendió el esquema empírico por aislamiento viral, 4 pacientes (2.4%) no ameritaron antibiótico, en 15 pacientes (8.9%) se reportó aislamiento, pero no fue necesario cambiar el esquema empírico debido a que este cubrió la sensibilidad de los gérmenes aislados y 46 pacientes (27.2) fueron sometidos a un cambio de antibiótico. Como principal motivo del cambio de antibiótico, observamos al aislamiento bacteriológico en 31 pacientes (18.3%), seguido de la evolución clínica en 12 pacientes (7.1%) y 3 pacientes (1.8%) ameritaron cambio de esquema por complicación, como se muestra en el gráfico 3.

Grafico 3. Motivos de cambio de antibióticos en los pacientes estudiados.



De los pacientes que sufrieron cambio en el esquema inicial, se observaron 18 nuevos regímenes diferentes de antibióticos, de los cuales con mayor frecuencia se continuó meropenem en 11 pacientes (6.5%), seguido de vancomicina en 8 pacientes (4.7%) y meropenem-amikacina en 5 pacientes (3%). El resto de combinaciones se muestra en la tabla 3. En un caso, se desescaló el tratamiento antibiótico a ampicilina-amikacina y en 2 casos con regímenes de 2 o 3 antibióticos, se continuó monoterapia como cambio en el esquema.

TABLA 3. Esquema de tratamiento modificado en los pacientes estudiados.

Esquema antibiótico	Número de pacientes n=169	%
Completó esquema empírico	102	60.4
Sin antibiótico	4	2.4
Cambio de servicio	1	0.6
Aislamiento sin cambio de antibiótico	15	8.9
Meropenem + vancomicina	3	1.8
Ampicilina	1	0.6
Ciprofloxacino	1	0.6
Cefuroxima	1	0.6
Fluconazol	3	1.8
Ertapenem	1	0.6
Vancomicina + caspofungina	1	0.6
Cefotaxima + vancomicina	1	0.6
Cefepime + amikacina	2	1.2
Cefepime + vancomicina + ampicilina	1	0.6
Piperacilina + tazobactam	1	0.6
Meropenem + anfotericina	1	0.6
Meropenem + amikacina	5	3.0
Meropenem	11	6.5
Cefepime	4	2.4
Vancomicina	8	4.7
Cefepime + vancomicina + metronidazol	1	0.6
Ampicilina + amikacina	1	0.6

El esquema antibiótico empírico que con mayor frecuencia sufrió modificación fue cefepime-amikacina en 23 pacientes debido a aislamiento microbiológico en 17 de ellos y en los 6 pacientes restantes el motivo de cambio fue por evolución clínica.

De acuerdo a la evolución clínica de los 46 pacientes que fueron sometidos a un cambio de antibiótico se reportó mejoría en 40 pacientes y desafortunadamente fallecieron 6 pacientes. Se reportaron 5 defunciones más durante el periodo estudiado por causas no infecciosas.

Por último, de acuerdo a los días de tratamiento con respecto a esquemas empíricos, el rango vario entre uno hasta 21 días, con mediana de 5 días, en comparación con los esquemas modificados con rango entre 3 a 24 días, con mediana de 7 días.

DISCUSIÓN.

La sepsis neonatal sigue siendo una de las principales causas de morbimortalidad en las unidades de cuidados neonatales. Los síntomas son variables e inespecíficos y el diagnóstico y tratamiento representa un reto para pediatras y neonatólogos.

El tratamiento temprano determina el pronóstico en la sepsis neonatal, lo que lleva a la administración empírica de antibióticos de amplio espectro.

En un estudio transversal realizado por Schulman y colaboradores que incluyó 326,845 nacidos vivos de 121 hospitales de California en una UCIN, el porcentaje de recién nacidos con exposición a antibióticos varió del 1,6 al 42,5%. En todos los hospitales de 11,4 a 335,7 recién nacidos recibieron antibióticos por cada caso comprobado de sepsis de inicio temprano y de 2 a 164 recién nacidos por cada caso comprobado de sepsis de inicio tardío.³⁴

En nuestro estudio observamos que el uso de antibióticos fue del 55% durante el periodo de estudio y con mayor frecuencia se asoció a sepsis tardía, lo cual coincide con el estudio realizado por Alemán y colaboradores realizado en una unidad de tercer nivel de atención del ISSTE en 2016.³⁵ Esto consideramos que esta completamente relacionado al tipo de pacientes que se reciben en la unidad, la mayoría con problemas quirúrgicos o complicaciones que no se pueden resolver en la unidad de envío.

De acuerdo a los factores de riesgo se encontró predominó de acceso vascular en 36.7%, seguida de la asociación de acceso vascular y ventilación mecánica en 24.9%, lo cual correlaciona con la literatura. En la unidad existe una gran campaña de ejecución de las medidas preventivas y generales, cuyo objetivo es disminuir la frecuencia de infecciones relacionadas con los accesos vasculares, dentro de las que se incluyen: usar un acceso exclusivamente para NPT, evitar tocar los accesos innecesariamente, no tomar productos de los catéteres vasculares centrales y retirar los accesos en cuanto sea posible, sin embargo, tenemos una gran población de pacientes que recibimos después de muchos días de estancia en otra unidad, con manejo de los accesos vasculares diferente al que hacemos en nuestro servicio.

Así mismo existe una forma estructurada de manejo de la vía aérea, así como del ventilador mecánico que trata de evitar neumonía asociada a ventilador con cuidados en bloque que se realizan continuamente: evitar lavado bronquial, adecuada humedad y calor en la tubería de oxigenación, no tener en alto las mangueras del ventilador, evitar condensaciones de los sistemas de humedad, sin embargo al igual que los catéteres, muchos de nuestros paciente han recibido apoyo ventilatorio por varios días fuera de nuestra unidad, con cuidados diversos y algunos han sufrido infecciones pulmonares.

Del cuadro clínico como se ha descrito ampliamente, las manifestaciones clínicas son inespecíficas y pueden corresponder a otras patologías observadas en la etapa neonatal, principalmente en prematuros. Dentro de los datos clínicos observados con mayor frecuencia en este estudio y que nos hacen pensar en sepsis, fueron la asociación de fiebre y taquicardia, sin embargo, no se hizo distinción de que signo precedió al otro, ya que la literatura reporta a la variabilidad de la frecuencia cardíaca como marcador temprano de sepsis en neonatos.³⁶

Algunos estudios consideran la presencia de un solo parámetro clínico junto con un parámetro de laboratorio para diagnosticar sepsis. Los métodos alternativos rápidos como índices hematológicos (recuento anormal de leucocitos totales, células en banda) y reactantes de fase aguda como proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT), están incluidos entre estos biomarcadores.³⁷ En este estudio se incluyó la cifra total de leucocitos y plaquetas, encontrando una mediana de 13100 y 215000 respectivamente. Valdría la pena incluir en un estudio subsecuente el volumen plaquetario medio (VPM), ya que se ha convertido en otro marcador prometedor sin costo adicional, con una sensibilidad y especificidad que oscilan entre 70-97% y 82-100%, respectivamente, en sepsis neonatal.³⁷ En todos los casos el diagnóstico de sepsis se da como un conjunto de clínica, laboratorio y bacteriología.

Con respecto al asilamiento microbiológico, en nuestro estudio se reportó asilamiento en 28.4% con predominio de hemocultivo periférico, como origen de la muestra. En un reciente estudio internacional que incluyó 19 hospitales en 11 países de Asia (Bangladesh, China, India, Tailandia y Vietnam), África (Kenia, Sudáfrica,

Uganda), Europa (Italia, Grecia) y América del Sur (Brasil), *Klebsiella pneumoniae*, estafilococos coagulasa negativos, *acinetobacter* y *Staphylococcus aureus* fueron los patógenos aislados más importantes en neonatos con sepsis.¹⁴ Nuestro estudio observó que el germen aislado con mayor frecuencia fue *Staphylococcus epidermidis*, aislamiento que coincide con lo observado por Alemán y colaboradores.³⁵

En este estudio el esquema antibiótico que se usó de forma más frecuente fue cefepime-amikacina, siendo la mayoría de casos infecciones secundarias, a diferencia de lo que reporta Villegas y colaboradores en un estudio realizado en 2008 en las unidades de cuidados intensivos neonatales de la ciudad de México pertenecientes al IMSS, quienes reportan el uso de ampicilina-amikacina como el esquema más usado.³⁸

Alemán y colaboradores³⁵ reportan un cambio en el esquema empírico en 68% de la población estudiada, a diferencia de nuestro estudio, en donde 27.2% de los pacientes ameritaron cambio de esquema empírico debido a aislamiento microbiológico. El régimen de cambió más frecuente fue meropenem en 6.5%, para cubrir especies de *klebsiella* BLEE positivas. Esto es el motivo principal del estudio, conocer los resultados de nuestras conductas de tratamiento empírico, siendo por lo que se mencionó un bajo porcentaje de cambios necesarios, más frecuente a una bacteriología específica, a diferencia de la baja frecuencia de cambios debido a datos clínicos persistentes.

No hay evidencia suficiente para la duración exacta de la terapia antimicrobiana, sin embargo, como mínimo, los antibióticos deben continuarse hasta que los cultivos sean estériles y haya recuperación clínica.¹⁷ Es así, que en este trabajo se encontró una mediana de 5 días en la duración de esquema empírico en comparación con 7 días en esquemas modificados. Plazos que se han fijado en el servicio, sin encontrarse recaídas de infección en los pacientes tratados.

A pesar de encontrar hallazgos interesantes, nuestra muestra no se puede generalizar, ya que comprende un periodo corto de tiempo y los esquemas empíricos, así como los tratamientos dirigidos se basan en los patógenos aislados

en cada unidad de cuidados intensivos, lo cual es diferente para cada centro hospitalario.

Resulta importante establecer lineamientos para limitar el uso de antibióticos, utilizando todas las herramientas con las que contamos en la unidad para justificar el inicio de un esquema antibiótico y sobretodo, suspender de forma temprana los mismos al observar una evolución clínica favorable y no contar con aislamiento en los cultivos en las primeras 36 horas.

Creemos que la mayor parte de las unidades médicas que atienden neonatos gravemente enfermos deben realizar un trabajo similar a este, para evaluar sus conductas y resultados de los tratamientos empíricos, saber si son útiles y los motivos de cambio que se han dado en cada unidad, solo así puede considerarse que el uso de antibióticos es racional y cauteloso, tratando de evitar las graves complicaciones que se dan por el uso indebido de estos fármacos.

CONCLUSIONES.

El uso indiscriminado de antibióticos es cada vez más frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales, prolongando su uso a pesar de contar con hemocultivos negativos, sin tomar en cuenta el impacto negativo a largo plazo al que se somete a estos pacientes.

Es por ello, que las guías internacionales más recientes, centran las estrategias en la detección de factores de riesgo, la toma de cultivos antes del inicio del tratamiento, así como la monitorización temprana de signos clínicos que son sugerentes de sepsis neonatal.

En este estudio encontramos que el motivo más frecuente de cambio de antibiótico fue el aislamiento microbiológico, cobrando especial importancia la obtención de una adecuada muestra para cultivo.

Como complemento de este estudio, se podría plantear la actualización de los lineamientos del servicio para el manejo de sepsis neonatal, resaltando la importancia de la suspensión del esquema a las 36 horas en caso de no contar con aislamiento microbiológico, situación que está respaldada en las guías internacionales.

Por último, dentro de las estrategias de prevención la más importante continúa siendo el lavado de manos por lo que se trata de sensibilizar a nuestro personal para llevar a cabo esta medida de forma constante.

Las principales conclusiones que podemos obtener del análisis de este trabajo son:

1. La frecuencia de cambio de esquema de antibiótico en los pacientes con sospecha sepsis fue baja.
2. El resultados bacteriológico fue el principal motivo de cambio, esto sugiere un análisis cuidadoso para modificar nuestros esquemas empíricos.
3. Los cambios de los esquemas empíricos que se dieron solo por los datos clínicos fueron muy poco frecuentes y debe considerarse como una buena práctica clínica.

4. Sugerimos realizar estudios similares en cada unidad de Terapia Intensiva Neonatal como una auto evaluación.
5. Los procedimientos básicos de prevención de infecciones, como lavado de manos adecuado, seguirán siendo la principal fortaleza en cada unidad médica.
6. Estos resultados serán la base para otras evaluaciones que realicemos en nuestra unidad.

Limitaciones del estudio.

Se tomo un año de ingresos y egresos a nuestra unidad de Terapia Intensiva, los resultados pueden ser cambiantes, si existe un brote de algún agente causal, que afortunadamente no se dio en este periodo, los resultados no deben generalizarse a otras unidades, son parte de una evaluación que deseamos hacer en forma periódica para conocer si nuestras conductas son adecuadas, no podría considerarse que sean iguales en otras unidades médicas. Estos resultados nos servirán para evaluaciones posteriores.

El estudio es retrospectivo, por lo que los datos clínicos pueden no estar suficientemente documentados.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Agosto 2022: Selección y entrega de tema de tesis.

Septiembre de 2022-Mayo 2023: Búsqueda de bibliografía.

Octubre 2012-Marzo 2023: Escritura de tesis.

Noviembre de 2022-Abril 2023: Revisión de expedientes

Noviembre 2012-Marzo 2023: Captura de información.

Marzo 2023-Abril 2023: Análisis de resultados.

Mayo 2023: Análisis de resultados preliminares.

Mayo-Junio 2023: Elaboración de reporte final.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. World Health Organization [WHO], Newborn infections, 2023.
2. Segura CE, Arredondo GJL. Sepsis neonatal. En: Arredondo JL, Figueroa DR, ed. Temas actuales en infectología. México D. F.: Intersistemas, 2000: 323-335.
3. Escobar GJ, Li D, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE. Neonatal sepsis workups in infants > 2000 grams at birth: A population-based study. *Pediatrics* 2000;106:256-263.
4. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of Invasive Group B Streptococcal Disease in the United States, 1999-2005. *JAMA*. 2008;299(17):2056-65.
5. Briggs-Steinberg C, Roth P. Early-Onset Sepsis in Newborns, 2023 *Pediatrics* <http://publications.aap.org/pediatricsinreview/article-pdf/44/1/14/1431293/pedsinreview.2020001164.pdf>
6. Eichberger J, Resch E, Resch B. Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Role of Inflammatory Markers. *Front. Pediatr.* 2022;10:840288.
7. Chiesa C, Pacifico L, Natale F, Hofer N, Osborn JF, Resch B. Fetal and early neonatal interleukin-6 response. *Cytokine*. (2015) 76:1–12.
8. Rodríguez-Weber MA, López-Candiani C, Arredondo-García JL, Gutiérrez-Castrellón P, SánchezArriaga F. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. *Salud Publica Mex.* 2003;45(2):90-5.
9. Cantey JB, MD, Lee JH, Biomarkers for the Diagnosis of Neonatal Sepsis *Clin Perinatol* 48 (2021) 215–227 doi.org/10.1016/j.clp.2021.03.012.
- 10 Coggins S, Harris MC, Grundmeier R, et al. Performance of pediatric systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunction criteria in late-onset sepsis in a quaternary neonatal intensive care unit: a case-control study. *J Pediatr* 2020;219:133–9.e131.

11. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* (2014) 27:21– 47. doi: 10.1128/CMR.00031-13
- 12 Gathwala G, Sindwani A, Singh J, Choudhry U. Ten days vs 14 days antibiotic therapy in culture-proven neonatal sepsis. *J Trop Pediatrics.* 2010;56(6):2010.
13. Sola A, Mir R, and cols, Clinical Consensus, Suspected Neonatal Sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology Neoreviews 2020, vol 21 no.8
14. Bethou A, Vishnu Bhat B. Neonatal Sepsis—Newer Insights, *Indian Journal of Pediatrics* (March 2022) 89(3):267–273 doi.org/10.1007/s12098-021-03852-z.
15. Patel, S, E Larson, C Kubin y L Saiman, “A Review of antimicrobial control strategies in hospitalized and ambulatory pediatric populations”, *Ped. Infect. Dis. J.* 2007; 6: 531-537.
16. Abdelmaksoud SR, Mostafa MA and cols, Lower vitamin D level as a risk factor for late onset Neonatal Sepsis: An observational Case–Control Study. 2021, *Am J Perinatol.* DOI <https://doi.org/10.1055/s-0041-1740074>.ISSN 0735-1631.
17. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ, Neonatal sepsis, *Lancet* Published Online April 20, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31002-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31002-4)
18. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, et al. Management of neonates born at >35 0/7 Weeks’ gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2018;142:e20182894.
19. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, et al. Management of neonates born at <34 6/7 Weeks’ gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2018;142:e20182896.
20. Coggins SA, Glaser K, Updates in Late-Onset Sepsis: Risk Assessment, Therapy, and Outcomes, *Neoreviews* 2022 vol 13 no. 11. m <http://publications.aap.org/neoreviews/article-pdf/23/11/738/1387804/neoreviews.052022cmerev00043.pdf>

21. Permanente K. Neonatal early-onset sepsis calculator. Kaiser Permanente Division of Research; 2021.
22. Fleiss N, Schwabenbauer K, Randis TM, et al. What's new in the management of neonatal early-onset sepsis? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2023;108:F10–F14. doi:10.1136/archdischild-2021-323532
23. Pantell RH, Roberts KB, Adams WG, et al. Clinical Practice Guideline: Evaluation and Management of Well Appearing Febrile Infants 8 to 60 Days Old. *Pediatrics*. 2021;148(2):e2021052228
24. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. *J Pediatr* 2014; 165: 23–29.
25. Guía de Práctica Clínica. México. Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la sepsis neonatal: Guía de evidencias y recomendaciones. CENETEC. 2019 [25 de mayo 2023]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-283-19/ER.pdf>
26. Araujo da Silva AR, Marques A, Di Biase C, et al. Effectiveness of antimicrobial stewardship programmes in neonatology: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2020;105(6):563–568
27. Ponnusamy V, Venkatesh V, Clarke P. Skin antisepsis in the neonate: what should we use? *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(3): 244–250
28. Sankar MJ, Paul VK. Efficacy and safety of whole body skin cleansing with chlorhexidine in neonates: a systemic review. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(6):e227–e234
29. Piazza AJ, Brozanski B, Provost L, et al. SLUG Bug: quality improvement with orchestrated testing leads to NICU CLABSI reduction. *Pediatrics*. 2016;137(1). doi:10.1542/peds.2014-3642
30. Jardine LA, Inglis GDT, Davies MW. Prophylactic systemic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with central venous catheters. *Cochrane*

Database Syst Rev. 2008; (1):CD006179–CD79 10.1002/14651858.
CD006179.pub2

31. Tsai M-H, Hsu J-F, Chu S-M, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(1):e7–e13

32. Leviton A, Dammann O, Allred EN, et al. Neonatal systemic inflammation and the risk of low scores on measures of reading and mathematics achievement at age 10 years among children born extremely preterm. *Int J Dev Neurosci*. 2018;66:45–53 doi:10.1016/j.ijdevneu.2018.01.001

33. Sewell E, Roberts J, Mukhopadhyay S. Association of infection in neonates and long-term neurodevelopmental outcome. *Clin Perinatol*. 2021;48(2):251–261

34. Schulman J, Benitz WE, Profit J, Lee HC, Dueñas G, Bennett MV, et al. Newborn antibiotic exposures and association with proven bloodstream infection. *Pediatrics*. (2019) 144:e20191105. doi: 10.1542/peds.2019-1105

35. Alemán R, Bocanegra C y cols. Uso de antibióticos en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, uso terapéutico, (parte I) ¿racional o irracional? *Rev Esp Méd Quir*. 2016 oct;21(4):117-126.

36. Sullivan B, Fairchild K. Vital signs as physiomarkers of neonatal sepsis, *Pediatric Research Foundation, Inc* 2021; <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01709-x>.

37. Ayub A, Usman N and cols. Mean Platelet Volume in Neonatal Sepsis: Evaluation of 140 Suspected Cases of Neonatal Sepsis. *Pak Armed Forces Med J* 2022; 72(4): 1215-1218. DOI: <https://doi.org/10.51253/pafmj.v72i4.3851>

38. Villegas R, Nieto DM y cols. Prevalencia del uso de antibióticos y sus indicaciones en unidades de cuidados intensivos neonatales, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, vol. 28, núm. 2, abril-junio 2008.

ANEXOS.

ANEXO 1. ORGANISMOS ASOCIADOS EN SEPSIS NEONATAL TEMPRANA.

Organismo	Clasificación	Mecanismo adquirido
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Bacteria: gram positiva	Intraparto
<i>Escherichia coli</i>	Bacteria: gram negativa	Intraparto
<i>Streptococco viridans</i>	Bacteria: gram positiva	Intraparto
<i>Listeria monocytogenes</i>	Bacteria: gram positiva	Transplacentario
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	Bacteria: gram positiva, Coagulasa negativo Coco en racimos	Posparto
Herpes virus simple	Virus DNA	Intraparto
Enterovirus	Virus RNA	Transplacentario Intraparto Posparto
SARS-CoV2	Virus RNA	Posparto

ANEXO 2. CALCULADORA DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA

Please enter details below.

Predictor	Scenario
Incidence of Early-Onset Sepsis	<input type="text"/>
Gestational age	<input type="text"/> weeks <input type="text"/> days
Highest maternal antepartum temperature	<input type="text"/> Fahrenheit
ROM (Hours)	<input type="text"/>
Maternal GBS status	<input type="radio"/> Negative <input type="radio"/> Positive <input type="radio"/> Unknown
Type of intrapartum antibiotics	<input type="radio"/> Broad spectrum antibiotics > 4 hrs prior to birth <input type="radio"/> Broad spectrum antibiotics 2-3.9 hrs prior to birth <input type="radio"/> GBS specific antibiotics > 2 hrs prior to birth <input type="radio"/> No antibiotics or any antibiotics < 2 hrs prior to birth

Calculate » Clear

Risk per 1000/births			
EOS Risk @ Birth			
EOS Risk after Clinical Exam	Risk per 1000/births	Clinical Recommendation	Vitals
Well Appearing			
Equivocal			
Clinical Illness			

Classification of Infant's Clinical Presentation: [Clinical Illness](#) [Equivocal](#) [Well Appearing](#)

Disponible en: <https://neonatalespsiscalculator.kaiserpermanente.org/>

ANEXO 3. ANTIBIOTICOS MAS COMUNMENTE USADOS EN SEPSIS NEONATAL.

